Eine Frage von Leben und Tod:
Musa Mayer's „Wenn klinische Studien gefährdet sind – Die Perspektive einer Patientinnenvertreterin"

Von Musa Mayer
Übersetzung Gudrun Kemper und Gudrun Lüttgen

Wer sich für den frühen Zugang zu unzureichend getesteten Therapien engagiert, mag vielleicht glauben, dass es Patientinnen und Patienten hilft. Diese Aktivitäten können jedoch heutige PatientInnen gefährden und zukünftigen PatientInnen den Zugang zu dem Wissen verbauen, das sie brauchen, um „evidenzbasierte" Behandlungsentscheidungen treffen zu können.

Vor 12 Jahren klagte eine meiner Freundinnen aus der Brustkrebs-Selbsthilfegruppe vor Gericht, weil ihre Krankenversicherung die Kosten für die Knochenmark-Transplantation verweigert hatte. Ihre erste Transplantation war erfolglos und ihr Krebs war wieder auf dem Vormarsch. Die Versicherung lehnte die Kostenübernahme ab, weil es sich um eine experimentelle Therapie handelte. Der Richter, selbst ein Krebsüberlebender, war aufgrund der eingelegten Rechtsmittel sichtbar bewegt und meine Freundin bekam ihre Transplantation. Sechs Monate später war sie tot – nicht wegen der fortschreitenden Brustkrebserkrankung, sie starb an den Folgen der durch die Behandlung hervorgerufenen Schädigung des Knochenmarks.

Dann starb ein paar Monate später eine zweite Freundin mit Brustkrebs nach ihrer Transplantation und ich fing an, die Studien selbst zu lesen und mir Stück für Stück zusammenzusetzen, was die aktuellen Studien tatsächlich zeigten – und was sie nicht beweisen konnten. Meine Ausbildung zu klinischen Versuchen hatte begonnen, ich habe dies bereits in dem 2003 erschienenen Artikel „Vom Zugang zum Beweis: Der Weg zur Patientinnenvertretung" beschrieben. **[1]**

Es brauchte eine ganze Weile und einige Bemühungen, um das Kräftespiel, das sich zu diesem Zeitpunkt mit Knochenmark-Transplantationen und Brustkrebs in Amerika abspielte, zu verstehen. Und wie einerseits die Hoffnungen auf der Seite der Patientinnen und Onkologen und andererseits öffentlicher Druck, herzzerreißende Medienberichte von todkranken jungen Müttern, politische und gesetzliche Verpflichtungen von Kostenträgern, persönliche Reputationen von Wissenschaftlern, sowie die Gewinnspannen von Krankenhäusern mit Transplantationsbetten, die es zu füllen galt, dazu führten, eine toxische und teure Behandlung breit zu bewerben, bevor es einen ausreichenden Nachweis gab, dass diese Behandlung wirkt und sicher ist.

Der Run, sich mit unerprobten Therapien behandeln zu lassen

Erst in der Rückschau können wir diese Dynamik heute einschätzen und sehen, wie die unkritische Annahme dieser Therapie im Versuchsstadium die Zeitspanne um Jahre verlängerte, die es zusätzlich brauchte, um Brustkrebspatientinnen in randomisierte Studien einzubinden, die erst sehr viel später definitiv die Frage nach der Effektivität der Behandlung beantworten konnten.

Nach 10 Jahren hatten tatsächlich mehr als 20.000 amerikanische Frauen diese Behandlung ertragen, für die es keinen nachvollziehbaren Grund gab. Viele starben trotzdem, während andere mit ernsten und lang anhaltenden Nebenwirkungen zurückblieben.

Der Run, sich mit unerprobten Therapien behandeln zu lassen, kann damit enden, dass PatientInnen Schaden nehmen (Illustration: Giovanni Maki)

Natürlich sind die Frauen, die damit anfangen, sehr krank. Und die vorherrschende aktuelle Meinung der Stunde ist dann, dass zerstörende Umstände nach zerstörenden Maßnahmen verlangen. Die Verabreichung einer so hohen Chemotherapiedosis, die das Knochenmark zerstört, dann die Patientin mit den eigenen Stammzellen oder Knochenmark retten – dieser Therapie liegt eine dramatische gefühlsmäßige Anziehungskraft zugrunde. Viele Frauen, einschließlich meiner beiden bereits in der Einleitung genannten Freundinnen damals, versprachen sich davon, „den Kampf aufzunehmen", um dafür ein längeres Leben und einen sanfteren Tod zu haben, als wenn sie sich konventionell behandeln lassen würden. „Wenn ich sterbe", äußerten besonders junge Frauen häufig, „dann möchte ich, dass meine Kinder wissen, dass ich alles getan habe, was möglich ist". Ein Transplantationszentrum nutzte dieses bezwingende Argument als Marketingtrick. Naiv glaubte ich bis dahin, dass sich die Ärzte auf einen guten Evidenzgrad stützten, besonders weil es sich um eine so toxische und kostenintensive Therapie handelte. Sicher würden sie es sich nicht erlauben, sich von einer partiellen Evidenz oder einer verlockenden Theorie leiten zu lassen, etwa

- dass mehr besser ist oder
- dass lediglich ein eindrucksvolles Ansprechen des Tumors in unkontrollierten Phase-II-Versuchen der Hochdosisregime derzeit den klinischen Erfolg versprach. Oder, noch schockierender
- dass es nur einen kleinen randomisierten, von vielen als fehlerhaft in Frage gestellten Versuch gab, bei dem sich später auch noch herausstellte,
- dass gefälschte Daten den klinischen Erfolg belegen sollten, was von den Patientinnen für eine etablierte Therapie gehalten wurde. **[2–5]**

Meine Ausbildung in der klinischen Forschung begann

Wenn ich zurückschaue, kann ich jetzt meine Radikalisierung als Patientinnenvertreterin nachzeichnen. Es begann mit meinem anfänglichen Interesse, sich hinsichtlich der ordnungsgemäßen Durchführung klinischer Versuche zu engagieren und führte zu der beunruhigenden Entdeckung, dass nämlich im Falle der Knochenmark-Transplantation bei Frauen mit Brustkrebs das Werkzeug der Wissenschaft durch den Run, sich mit unerprobten Therapien behandeln zu lassen, untergraben wurde. Die Tatsache, dass so etwas passiert, wirkte massiv desillusionierend. Ich war enttäuscht von den Onkologen. Aber noch verstörender war für mich die Rolle, die viele Patientinnenvertreterinnen dabei gespielt hatten. Sie gewährleisteten breiten Zugang zu Knochenmark-Transplantationen und sabotierten dabei effektiv den Einschluss in die randomisierten Studien, die eine aussagefähige Antwort dazu bereits Jahre früher ermöglicht hätten. Damit wäre Leben gerettet worden und viel persönliches Leiden wäre Patientinnen erspart geblieben, sowie nicht zuletzt hätten auch enorme finanzielle Ausgaben gespart werden können.

Vor drei Jahren rief ich diese Zusammenhänge auf der jährlichen Patientinnenvertrerterinnen-Trainings-Konferenz der National Breast Cancer Coalition in Erinnerung. Seit die Knochenmark-Transplantationsära 1999 endete, waren sich viele der Frauen, die in jüngerer Zeit die Diagnose Brustkrebs erhalten hatten, nicht mehr bewusst, was in den 90er Jahren abgelaufen war, und **das neue Mantra der „targeted therapy"** („zielgerichtete Therapie") hat inzwischen das **„mehr-ist-besser-Modell"** ersetzt.

Das Transplantationsdebakel verstärkte auch den Beschluss und die langfristige Anbindung an evidenzbasierte Medizin und Forschungsstandards, die hinsichtlich der Bekämpfung von Brustkrebs von der National Breast Cancer Coalition (NBCC – der größten Basis- und Patientinnenvertretungsorganisation zu Brustkrebs in den Vereinigten Staaten) kommuniziert werden. Ziemlich allein unter den Brustkrebsorganisationen hatte die NBCC es abge-

lehnt, sich für den Zugang zu dieser noch unzureichend erprobten Therapie einzusetzen, solange der Wirksamkeitsbeleg ausstand. Ihr Positionspapier zur Knochenmark-Transplantation wurde damals von vielen als rigide und gefühllos wahrgenommen. Erst heute gewinnt der unbeirrte Einsatz für evidenzbasierte Therapien und die Notwendigkeit der Durchführung von Versuchen (randomisierten klinischen Studien) vor dem flächendeckenden Einsatz in der Behandlung das notwendige Verständnis.

Was ich über klinische Studien gelernt habe

Tragödien können manchmal auch sehr lehrreich sein. Als Patientinnenvertreterin erhielt ich damals eine unvergessliche Lektion, wie klinische Versuche durch den verfrühten Einsatz einer unerprobten Therapie schrecklich schief gehen können. Dieses außerordentlich schmerzhafte Beispiel lehrte mich – und viele andere Patientenvertreterinnen in Sachen Brustkrebs – eine ganze Menge über klinische Versuche, wie etwa

- Limitierungen von Phase II Studien,
- die entscheidende Rolle der Randomisierung und der Kontrollgruppen,
- Gefahren einer verzerrenden Vorauswahl ("selection bias") und
- Mittelwertbildung ("stage migration")sowie
- Ersatzendpunkte ("Surrogatmarker" wie z.B. das "Ansprechen" eines Tumors), die jedoch versagen, wenn sie den klinischen Vorteil vorhersagen sollen.

Ich habe auch gelernt, wie unglaublich wichtig es ist, die Integrität klinischer Studien - für die heutigen und zukünftigen PatientInnen - zu schützen. Es ist eine Frage von Leben und Tod.

Die Durchführung randomisierter klinischer Versuche war seitdem in den vergangenen Jahren oftmals in Gefahr. Was mich angespornt hat, an dieses dunkle Kapitel in unserer Geschichte zu erinnern, waren die laufenden legalen Aktivitäten einer Organisation, die als „Abigail Alliance“ (http://abigail-alliance.org) bekannt ist. Gegründet von überlebenden Familienmitgliedern von KrebspatientInnen, die keinen Zugang zu den experimentellen Therapien, die sich noch in der Entwicklung befanden, erhielten, startete die Abigail Alliance mit Unterstützung von widerständigen Bürgerinitiativen in Washington, D.C. die erste Bürgerpetition und nachfolgend eine Klage gegen die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA). Sie reklamierten, dass die vorhandenen Beschränkungen für experimentelle Therapien einen Rechtsverstoß gegen die bürgerlichen Rechte sterbender Patienten seien. Sie schlugen ein Regelungsverfahren für die Vermarktung von experimentellen Behandlungen nach Phase-I-Studien für Patienten, für die keine Alternativen verfügbar waren, vor und behaupteten, dass dieses in keiner Weise die Abwicklung laufender klinischer Forschungen stören würde. (Die Eingabe wurde im November 2005 dem amerikanischen Senat vorgelegt.)

Die Abigail Alliance-Mitglieder waren fest davon überzeugt, dass ihre Angehörigen hätten gerettet werden können, wenn sie nur den Zugang zu diesen Therapien erhalten hätten. Für sie – und auch für mich ein Jahrzehnt zuvor, bevor ich verstand, was auf dem Spiel steht – war der Erfolg dieser innovativen Therapien so nahe liegend. Der Bedarf war akut. Geliebte Menschen starben. Neue Therapien wurden entwickelt. Wie kann jemand so grausam sein, Patienten die nächste neue Behandlung, die ihr Leben retten oder verlängern könnte, zu verweigern? Randomisierte Studien wurden nicht nur als unnötig, sondern als ethisch nicht vertretbar eingestuft. Für sie war die Vorstellung eines Widerstandes schlicht eine Absurdität. Der intensive Glaube an die Wirksamkeit der Medikamente, genährt von der pharmazeutischen Industrie, hielt die Hoffnung am Leben.

Zuerst wirkte die Abigail Alliance-Initiative, Medikamente bereits nach den Phase-I- Versuchen zu vermarkten, so absurd, dass die meisten von uns Patientinnenvertreterinnen sie nicht wirklich ernst nahmen und auch nicht aktiv wurden. Aber die Alliance meinte es sehr ernst und war sehr zielstrebig. Mit der Veröffentlichung des lachenden Gesichts von Abigail, der verstorbenen Tochter der Gründerin, erreichte diese Gruppe beträchtliche Medienwirksamkeit z.B. mit dem Erscheinen in NBC’s Today Show, die das "Wall Street Journal" zu einem Editorial mit dem unvergesslichen Titel „FDA zu Patienten: Fallt tot um“ (FDA to patients: Drop dead) **[6]** inspiriierte.

Die erste Welle von Aktivismus für den frühen Zugang zu Therapien kam natürlich von den AIDS-Patientenvertretern, die zu vermehrten „beschleunigten Zulassungen“ führten bzw. der "Unterabteilung H-Regulierungen" im Jahr 1993, die die frühe Vermarktung von Medikamenten im Falle von lebensbedrohlichen Erkrankungen, für die keine andere Behandlung existierte, zuließ (siehe http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/Accel.cfm). Diese Zulassungen konnten auf Surrogat-Endpunkten in unkontrollierten Versuchen beruhen, mit der Auflage, dass der klinische Erfolg endgültig in randomisierten, kontrollierten „post-Marketing“-Studien, also in Studien mit bereits im Handel befindlichen Medikamenten, erfolgen sollten. Im Laufe der Jahre wurden viele Krebsmedikamente auf diesem Weg zugelassen.

Mittlerweile hat sich mein eigenes Verständnis für die Probleme in Bezug auf klinische Versuche weiterentwickelt. Weil meine Arbeit Frauen mit metastasiertem Brustkrebs in den Mittelpunkt stellt, wurde ich infolge meines inten-

siven Interesses an der Entwicklung von Medikamenten und der klinischen Forschung eine Patientinnenvertreterin und Beraterin des FDA-Programms zur Entwicklung von Krebsmedikamenten.

Die beschleunigte Zulassung von Krebsmedikamenten

Im September 2002 gab die Onkologische Medikamentenberatungskommission, trotz gleichzeitig vorliegender negativer Ergebnisse in großen randomisierten Studien **[10,11]**, die Empfehlung zur Zulassung von AstraZeneca's Medikament Gefitinib (Iressa), die auf auf einer 10%igen Ansprechrate bei nichtkleinzelligem Lungenkrebs im Spätstadium beruhte. **[7–9]**

Es war eine hitzige, emotionale Konferenz mit vielen Patienten, die ansonsten nicht mehr leben würden und persönlich Zeugnis zum Nutzen des Medikaments ablegten. Offensichtlich war die Wirksamkeit des Medikaments bei dieser kleinen Minderheit von Patienten gegeben. Mehrere der anderen Konferenzteilnehmer waren jedoch, bei einem aktuell vorliegenden Nachweis von lediglich 20 Patienten, die in zwei kleinen Phase-II-Versuchen ein Tumoransprechen zeigten, aufgrund der Schaffung eines Präzedenzfalls durch das Votum zur Zulassung beunruhigt. Andere wollten gerne wissen, warum es für diese „gezielte" Therapie kein Ziel für ein Ansprechen oder Nichtansprechen gefunden wurde, wie etwa bei Trastuzumab (Herceptin) und hormonellen Therapien bei Brustkrebs.

Die FDA veranstaltete ein Treffen der Onkologischen Medikamentenberatungskommission im folgenden Frühjahr. Hier überprüften wir sieben Krebsmedikamente mit acht Indikationen, für die eine beschleunigte Zulassung bewilligt, aber noch keine Zulassungsstudien durchgeführt worden waren. Um das Problem zu umgehen, das viele Medikamente aufweisen, die „beschleunigt" zugelassen werden, nämlich erst dann Patienten in Studien aufzunehmen, wenn das Medikament bereits auf dem Markt ist, stimmte AstraZeneca zu, die Zulassungsstudie für Gefitinib im Ausland abzuschließen. Aber Gefitinib versagte endgültig und konnte in der großen Zulassungsstudie „Iressa Survival evaluation in lung cancer" (dt. etwa „Iressa Überlebenszeitbewertung bei Lungenkrebs") keinen Vorteil zeigen. **[12–15]**

Mittlerweile haben unabhängige Wissenschaftler erforscht, wie man die etwa 10% der Patienten mit Lungenkrebs, die eine Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors aufweisen, identifiziert, bei denen das Medikament hilft. **[16–18]** Im November 2004 erhielt dann Genentech's konkurrierender "Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor" Erlotinib (Tarceva) die volle FDA-Zulassung. Angesichts der erfolglosen Zulassungsstudie für Gefitinib wurde das Medikament von der FDA tatsächlich vom Markt genommen, jedoch mit der Einschränkung, dass Patienten, denen das Medikament tatsächlich half, ihre Behandlung fortsetzen durften. Neben vielen anderen Beispielen zeigt die Geschichte von Gefitinib bei Lungenkrebs die dringende Notwendigkeit der gleichzeitigen Entwicklung von Biomarkern, die vorhersagen können, wann es sinnvoll sein kann, die „zielgerichteten Therapien" einzusetzen.

Der frühzeitige Zugang zu Therapien mit den entsprechenden Auswirkungen auf die klinische Forschung ist nur einer der vielen wichtigen Belange im Zusammenhang mit klinischen Versuchen, die berücksichtigt werden müssen. Es war mir wichtig, das hervorzuheben, weil es einen Brennpunkt kennzeichnet, der engagierte PatientInnen und die Öffentlichkeit während der Zeit meines Engagements durchweg beschäftigt hat.

Der vorzeitige Abbruch von Studien

Im Frühjahr 2005 hielt ich auf dem jährlichen Treffen der „Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie" über ein verwandtes Thema — nämlich das ethische und klinische Dilemma, das mit der frühen Schließung von klinischen Versuchen bei Brustkrebs einhergeht — einen Vortrag, der aufgezeichnet wurde und der einschließlich der Präsentationsfolien online verfügbar ist unter http://asco.org/ac/1,1003,_12-002511-00_18-0034-00_19-001290-00_21-001,00.asp.
Mit steigender Tendenz wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Studien vorzeitig abgebrochen, namentlich die Brustkrebs Tamoxifen Präventionsstudie (P-1 Breast Cancer Tamoxifen Prevention Trial) **[19]**, die MA-17 Studie zu Letrozol (Femara) nach Tamoxifen **[20]** und vor allem die adjuvanten Herceptin-Studien **[21]**.

Das Fragestellung beim vorzeitigen Abbruch klinischer Studien ist identisch mit derjenigen bei der beschleunigten Zulassung experimenteller Therapien – in beiden Fällen muss die Balance zwischen der akuten Notwendigkeit von Patientinnen, heute behandelt zu werden, gegen das gewonnene Wissen, das eine evidenzbasierte Medizin für die zukünftigen Patientinnen überhaupt erst möglich macht, abgewogen werden. Patientinnen, die zukünftig Behandlungsentscheidungen treffen müssen, profitieren - nach der Veröffentlichung ausgereifter Resultate aus der klinischen Forschung - natürlich am meisten von der Beendigung gut geplanter randomisierter Studien mit aussa-

gefähigen Endpunkten und vorliegenden Ergebnissen aus langen Nachbeobachtungszeiten. Ihren Anliegen ist selten gedient

- mit dem frühzeitigen Abbruch bzw.
- mit Studiendesigns, die die Teilnehmerinnen nicht randomisieren, die
- die Toxizitäten nicht sorgfältig untersuchen und dabei
- nicht auf das Gesamtüberleben schauen oder es
- vernachlässigen, durch die Nachbeobachtungen (sog. "follow-up") alle unerwarteten Langzeitwirkungen zu erfassen.

Evidenzbasierte Patientinnenvertretung

Es ist wichtig für uns als Patientinnenvertreterinnen, über diese Kernpunkte in jedem verfügbaren Forum zu sprechen, und zwar sowohl als Einzelpersonen und als Organisationen. Die Thematisierung schult auf diese Weise sowohl die Öffentlichkeit, wie auch für die medizinische und wissenschaftliche Fachwelt. In meinem Artikel aus dem Jahr 2003 **[1]** habe ich die “Zugangsverfechter” definiert als diejenigen, die ihre Rolle darin sehen, so zu argumentieren, wie die Abigail Alliance: Für frühesten Zugang - ohne Rücksicht hinsichtlich der Auswirkungen auf die klinische Forschung.

Jede/r braucht evidenzbasierte Behandlung

Als ich im Jahr 2003 den Artikel schrieb, wollte ich die medizinischen Spezialisten wissen lassen, so wie ich Sie auch heute wissen lassen möchte, dass die Sichtweise der Interessenvertreter, die nach einem frühest möglichen Zugang und Kompromissen bei den klinischen Studien schreien, weit enfernt von der Komplexizität des Anliegens ist. Vielen der qualifizierten PatientenvertreterInnen ist genau wie den medizinischen Spezialisten daran gelegen, die allerbesten Evidenzen [= meint beweisgestützte Ergebnisse als Grundlage] für die medizinische Behandlung aus der Forschung zu erhalten. Wir können etwas tun. Unsere Geschichten haben die Power, die Öffentlichkeit zu bewegen, Einfluss auf Politik und Gesetzgebung zu nehmen und damit zu helfen, dass Patientinnen in die Studien eingeschlossen werden können, an denen sie teilnehmen wollen.

Ich glaube, dass in evidenzbasierter Medizin qualifizierte Patientinnenvertretererinnen einen Platz und eine Stimme an jedem Tisch haben müssen, an dem klinische Versuche entwickelt und umgesetzt werden.

Zusammen mit Wissenschaftlern und Klinikern können wir Spezialisten helfen, die sinnvollsten Fragen zu definieren und damit sicherstellen, dass die Gestaltung und die Durchführung von Versuchen so ist, wie sie sein sollte. Und wir können dabei helfen, die Öffentlichkeit über die Notwendigkeit von gut geplanten, richtig durchgeführten klinischen Versuchen zu informieren.

Als Autorin verstehe ich etwas von der Kraft persönlicher Erfahrungen. Persönliche Erfahrungen vermenschlichen Politik und bieten den persönlichen Kontext, in dem politische Richtlinien und Positionen die Menschen wirklich ansprechen. Ohne unsere menschlichen Erfahrungen, die Grund und Bedeutung veranschaulichen und erläutern, sind die Positionen der medizinischen Spezialisten nicht sehr aussagefähig für die Öffentlichkeit und für die Patientinnen, die an den Studien teilnehmen sollen. Richtig vermittelt, haben Erfahrungen die Energie, Herz und Verstand zu bewegen und Menschen zu verändern. Potentiell haben Erfahrungen die Kraft, eine Öffentlichkeit zu erreichen, die noch über wenig Verständnis für Forschungszusammenhänge und den Bedarf an gut geplanten und korrekt durchgeführten klinischen Studien verfügt. Jeder wird mit Krankheiten konfrontiert. Wir alle brauchen eine evidenzbasierte Behandlung.

Und ich denke, wir müssen damit aufhören, zu erlauben, dass die öffentliche Diskussion über klinische Forschung von der Pharmaindustrie und den Massenmedien kontrolliert wird.

Wir müssen diese wichtigen Erfahrungen erklären und unseren Standpunkt deutlich formulieren.

Meine Arbeit als eine Patientinnenvertreterin mit persönlicher Erfahrung bei der NBCC sagt mir, dass politische Positionen wichtig sind und dass wir einen Einfluss auf sie nehmen können, wenn wir bereit sind, zu unseren Prinzipien zu stehen. Organisationen, wie auch Individuen sind bekannt für die Positionen die sie einnehmen und

die Werte, für die sie stehen. Konsequente, wohlbegründete evidenzbasierte Positionen nötigen Respekt ab, wenn auch nicht immer Zustimmung. Das erreicht die unerschütterliche Ablehnung, eine unangebrachte Position einzunehmen, selbst wenn diese auch populärer sein mag.

Es ist das Kennzeichen von etwas, das schlicht mit Integrität bezeichnet wird.

Dieser Artikel wurde – im Original –erstellt nach einem Gespräch, das stattfand auf dem Jahrestreffen der Gesellschaft für Klinische Studien in Portland, Oregon im Mai 2005. Die Übersetzung ins Deutsche wurde im Januar 2007 angefertigt.

Über Musa Mayer:

Interessenkonflikte: Die Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte existieren.

Musa Mayer engagiert sich, seitdem sie 1989 selbst an Brustkrebs - im Stadium II - erkrankt ist. Ihr besonderer Schwerpunkt: Sie gibt den Patientinnen Unterstützung, die mit der metastasierten Erkrankung leben müssen und hilft, gute Behandlungsentscheidungen zu treffen. Musa Mayer arbeitet mit der FDA, der National Breast Cancer Coalition (einem Zusammenschluss von über 100 Mitgliedsorganisationen und über 10.000 Mitgliedern), dem Institute of Medicine und anderen Organisationen zusammen. Sie hat eine eigene Website unter: http://www.advancedbc.org

Originalartikel: Mayer M (2005) When Clinical Trials Are Compromised: A Perspective from a Patient Advocate. PLoS Med 2(11): e358 doi:10.1371/journal.pmed.0020358, veröffentlicht am 18. Oktober 2005. Dieser Artikel ist ebenfalls - leicht geändert - erschienen in Cancerworld, 2006, March/April. Dieser Übersetzung liegt der Text aus PLoS zugrunde. Copyright: © 2005 Musa Mayer.

Abkürzungen/Worterklärungen:

klinische Versuche
In den vergangenen Jahren hat sich bei uns der Begriff "klinische Studie" sehr stark durchgesetzt, während im anglo-amerikanischen Sprachraum weiterhin von "clinical trials" also klinischen Versuchen gesprochen wird. Der Begriff "Studie" kann verschleiern, dass es sich Therapien im Versuchsstadium handelt. Die Behandlung innerhalb von klinischen Versuchen wird auch bei uns zunehmend marketing-orientiert propagiert. Wie von Musa Mayer sehr gut beschrieben, sind klinische Versuche wichtig für die Weiterentwicklungen in unserer Medizin. Dennoch sollte durchaus mit dem Begriff "Versuch" deutlich gesagt werden, worum es geht.

evidenzbasiert
"Evidenzbasierte Medizin (EbM, v. engl. evidence „Beweis, Nachweis, Hinweis“; die korrekte Übersetzung wäre "Beweisgestützte Heilkunde" - siehe auch unter Evidenz) zielt darauf, patientenorientierten Entscheidungen in der Medizin eine wissenschaftlichere Grundlage zu geben, als dies oft der Fall ist.
Der Begriff evidence-based medicine wurde Anfang der 1990er Jahre von Gordon Guyatt aus der Gruppe um David Sackett an der McMaster University, Hamilton, Kanada, geprägt." (Quelle: Wikipedia)

FDA
Food and Drug Administration, die Amerikanische Arzneimittelzulassungbehörde, http://www.fda.gov
Die Aufgabe der FDA wird bei uns in Deutschland von verschiedenen Stellen wahrgenommen. Wichtig in diesem Zusammenhang sind das Bundesinstitut für Arneimitteln und Medizinprodukte (BfArM) http://www.bfarm.de, das jedoch zukünftig voraussichtlich per Gesetz als Anstalt des öffentlichen Rechts zur "Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur“ (DAMA) werden soll, sowie u.U. auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQwiG) http://www.iqwig.de und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) http://www.g-ba.de

NBCC
National Breast Cancer Coalition, größter Zusammenschluss von Brustkrebsorganisationen in den USA: http://www.natlbcc.org

Surrogat-Endpunkt
Ein Surrogat-Endpunkt im Zusammenhang mit klinischen Studien ist ein Meßwert, der sozusagen "ersatzweise" festgelegt wird. Beispiel aus Wikipedia: "Die Messung des Blutfettwertes in einer klinischen Studie über fettsen-

kende Medikamente, anstelle der Überlebensrate. Das eigentliche Ziel von Lipidsenkern ist die Verlängerung des Lebens, nicht nur die dazu beitragende Senkung des Lipidspiegels."

Quellenangaben:

1. Mayer M (2003) From access to evidence: An advocate's journey. J Clin Oncol 21:3881–3884.
http://www.jco.org/cgi/reprint/21/20/3881

2. Bezwoda WR (1999) Randomised, controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNVp) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. P Am Soc Clin Oncol 18:2.

3. Bezwoda WR (1999) Randomised controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNVp) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. Eur J Cancer 35:230.

4. Mayer A, Earl H (2001) Whither high- dose chemotherapy in breast cancer? Breast Cancer Res 3:8–10.
http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=138669.

5. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, et al. (2000) High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: An on-site review of the Bezwoda study. Lancet 355:999–1003.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10768448&dopt=Abstract

6. [Anonymous]. (2002 September 24) FDA to patients: Drop dead. Wall Street Journal: A18.

7. AstraZeneca International. (2002) FDA advisory committee votes in favour of accelerated approval of AstraZeneca's Iressa (ZD1839) for advanced non-small cell lung cancer. London: AstraZeneca International.
http://www.astrazeneca.com/pressrelease/450.aspx

8. United States Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee. (2002) Briefing information NDA 21-399 Iressa (gefitinib). Rockville (Maryland): United States Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894b1.htm

9. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R (2003) FDA drug approval summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. Oncologist 8:303–306.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12897327&dopt=Abstract

10. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, et al. (2004) Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 1. J Clin Oncol 22:777–784.
http://www.jco.org/cgi/reprint/22/5/777

11. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V (2004) Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 2. J Clin Oncol 2004 22:785–794.
http://www.jco.org/cgi/reprint/22/5/785

12. AstraZeneca International. (2004) Gefitinib (Iressa) lung cancer ISEL trial shows no overall survival advantage in a highly refractory population. London: AstraZeneca International. http://www.astrazeneca.com/pressrelease/4245.aspx

13. United States Food and Drug Administration. (2005) Alert for healthcare professionals. Gefitinib (marketed as Iressa). Rockville (Maryland): United States Food and Drug Administration.
http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gefitinibHCP.pdf

14. United States Food and Drug Administration. (2005) Questions and answers on Iressa (gefitinib). Rockville (Maryland): United States Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/iressa/iressaQ&A2005.htm

15. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pemberton K, Archer V (2005) Results of a phase III placebo-controlled study (ISEL) of gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens [abstract]. 96th Annual Meeting of American Association of Cancer Research; 2005 April 16–April 20; Anaheim (California), United States of America. American Association of Cancer Research. Abstract No. LB-6.

16. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, et al. (2004) Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350:2129–2139.
http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/350/21/2129

17. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, et al. (2004) EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304:1497–1500. http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/304/5676/1497

18. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, et al. (2004) EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A 101:13306–13311. http://www.pnas.org/cgi/reprint/101/36/13306

19. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, et al. (1998) Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 90:1371–1388.
http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/90/18/1371

20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. (2003) A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 349:1793–1802.
http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/349/19/1793

21. Burstein HJ (2005) Improving breast cancer outcomes with targeted therapy in the adjuvant setting. 41st American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2005 13 May–17 May; Orlando, United States of America. American Society of Clinical Oncology. http://www.medscape.com/viewarticle/506534 (Registrierung erforderlich).

Dieser Text wurde von Breast Cancer Action Germany (www.bcaction.de) unter einer Creative Commons Lizenz veröffentlicht. Sie dürfen den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich verwenden **z**u den folgenden Bedingungen: Namensnennung**.** Sie müssen den Namen des Autors/Rechtsinhabers nennen**.** Keine kommerzielle Nutzung**.** Dieser Inhalt darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden**.** Keine Bearbeitung**.** Der Inhalt darf nicht bearbeitet oder in anderer Weise verändert werden. Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter die dieser Inhalt fällt, mitteilen. Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts bleiben hiervon unberührt. (Weiteres s. http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.de)

© 2007 bcaction.de | http://www.bcaction.de/04ethik/03_mayer_musa_clinical_trials_compromised.htm
Last update: 19.03.2007

kontakt: info@bcaction.de